



만성호흡기질환(Chronic Respiratory Diseases) (1)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

만성호흡기질환은 6개월 혹은 1년 이상 지속되는 질환으로 급성 질환과는 다르며, 장기간 동안 서서히 진행되면서 전염되지 않는 비감염성 질환이다. 만성호흡기질환에는 천식, 만성폐쇄성폐질환(폐기종, 만성기관지염) 등이 있으며 완전한 치료가 어렵고 증상도 비슷하게 나타난다.

천식은 만성 기도 염증을 특징으로 다양한 임상 양상을 나타내는 질환이며, 가역적인 호기 시 기류 제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 질환으로 정의된다.

천식 치료약제는 조절제와 증상 완화제로 나누며, 조절제는 항염증 효과를 통해 천식 증상이 조절되도록 규칙적으로 사용하고, 증상 완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로 필요할 때만 사용한다. 또한 이들 약제들의 제형은 흡입제, 경구제, 주사제, 패치제 등 다양하다. 이 중 주로 사용하는 흡입제는 약물을 직접 기도에 전달하여 고농도의 미세 약제 성분이 기도점막으로 투여되므로 전신 부작용은 최소화할 수 있다는 장점이 있다.

최근 호산구성 천식에 사용하는 약제들이 소개되고 있으며, 이 약제들은 전호산구성(pro-eosinophilic) 싸이토카인 IL-5 등을 표적으로 한 생물학적 제제이다. 현재 anti-IL5 항체로 mepolizumab (제품명: 누칼라주, Nucala®)을 선두로 하여 reslizumab (제품명: 신퀘어 주, Cinqair®), lebrikizumab(국내 없음) 등이 있고, anti-IL13 항체로 tralokinumab (국내 없음) 및 benralizumab (국내 없음) 등이 있으며, anti-IL4 & IL13 항체로 dupilumab (국내 아토피피부염에만 승인) 등이 미 FDA에서 승인되었거나 승인 절차 중에 있다.

Mepolizumab은 세계 최초의 anti-IL5 항체로 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody, IgG1 kappa)이며, 미 FDA 승인에 이어 국내에서는 2016년 4월 ‘치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/ μ l 이

상 또는 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300 cells/ μ l 이상의 중증 호산구성 천식을 앓고 있는 성인 환자에게 천식치료의 추가 유지요법'으로 승인되었다.

Dupilumab (두필루맙, 제품명: 듀피젠트 프리필드 주, Dupixent[®])는 IL-4R α 억제제로 2018년 10월 미 FDA에서 '12세 이상 천식 환자의 치료'에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 인간 단클론 IgG4 항체로서 IL-4와 IL-13 수용체 복합체를 가지고 있는 IL-IL-4R α 에 특이적 결합하여 IL-4와 IL-13을 억제한다. 이 약제는 2017년 3월 미 FDA와 2018년 3월 국내에서 '국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료에서 이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여'에 승인된 바 있다.

만성폐쇄성폐질환은 비가역적 기류 제한으로 장기간에 걸쳐 진행되는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 소기도 질환과 폐실질 파괴(폐기종)가 복합적으로 작용하여 발생한다. 소기도의 만성염증은 기도 섬유화에 의해 구조적 변화를 일으켜 소기도를 좁아지게 한다. 또한 폐실질 만성염증은 가스 교환 장소인 폐포를 파괴하여 폐포와 소기도의 연결이 끊어지고 폐의 탄성반동이 감소되어 호기 시 기도가 좁아지거나 개방되지 않아 기류제한이 발생한다.

만성폐쇄성폐질환 치료제는 크게 기관지확장제, 스테로이드, PDE4억제제로 구분한다. 기관지확장제는 만성폐쇄성폐질환 치료의 중심 약제이며 효과 및 부작용 등을 고려하여 흡입제를 우선 사용하고 지속적인 증상이 있는 경우에는 속효성보다는 지속성 기관지확장제 사용을 권장한다.

Revefenacin (레베페나신, 제품명: 유펠리 흡입액, Yupelri[®])은 최초의 1일 1회 복용 분무형 장기지속형 무스카린 길항제로서, 2018년 10월 미 FDA에서 만성폐쇄성폐질환 환자들을 위한 유지요법제로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

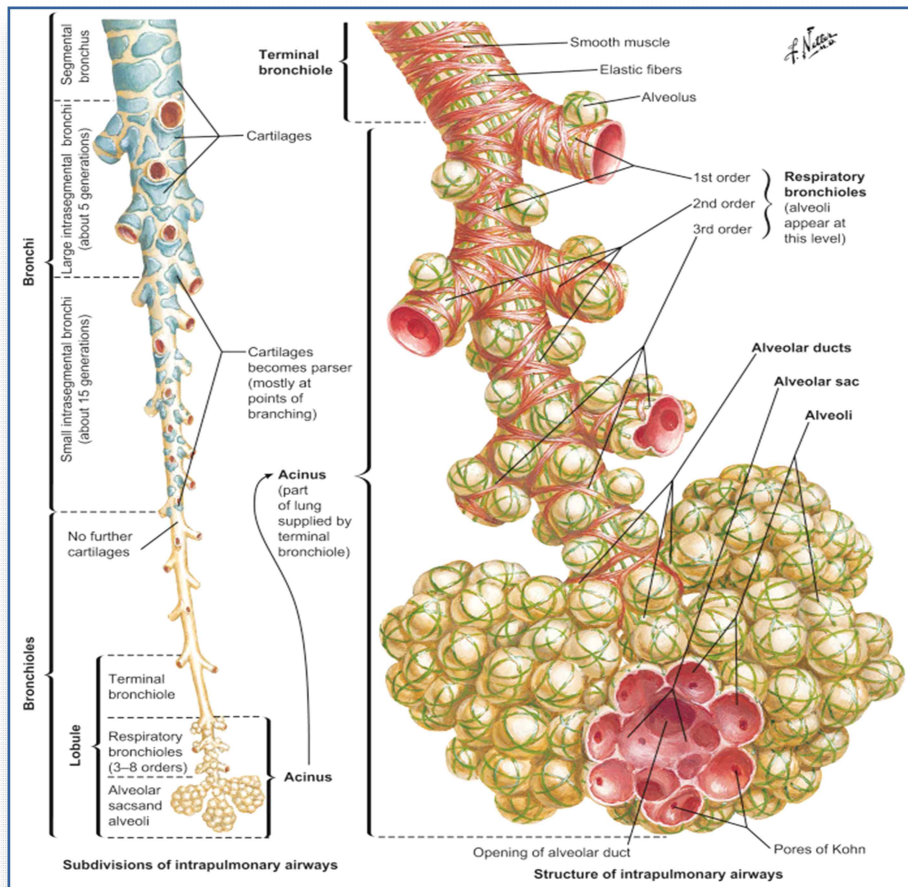
특히 천식의 경우 2007년 개발된 최초의 생물학적 제제 omalizumab이 알레르기 천식에 승인된 이후 중증의 천식 치료를 위한 생물학적제제의 개발의 줄이 잇고 있다. 이들 생물학적 제제들이 임상현장에서 고질적인 호산구성 천식 치료에 좋은 결과를 도출하길 기대해본다.

호흡기의 구조 및 생리

■ 기도(Airway)의 구조와 기도

기도는 상기도(upper respiratory tract)와 하기도(lower respiratory tract)로 구분한다. 상기도는 코, 입, 인두, 후두로 이루어지며 흡입된 큰 입자를 여과하고 흡입된 가스를 가온·가습하며 호기 속의 수증기를 보존하는 역할을 한다.

하기도는 1세대 호흡통로인 기관(trachea)에서 시작하여, 기관분지점(carina)에서 좌우의 주 기관지(main bronchus)로 나누어지고, 불규칙하지만 대개 2개씩 분지되어 약 20~25세대까지 분지되어 폐포에 이른다. 분지 과정에서 분지되는 기관지의 직경은 점차 작아지지만 총 단면적은 점차 증가하여 말단세기관지에 이르면 확연히 단면적이 증가하여 주기관지 면적의 약 90배로 증가하고, 호흡 가스의 유속은 점차 감소된다.



Conducting Airways and Respiratory Zone of Human Lung(출처: www.sciencedirect.com)

기도의 해부학적인 구조는 기저막을 가진 상피세포층과 연골과 불수의근을 포함하는 결체조직으로 구성되어 있다. 이들 결체조직은 공기가 쉽게 통과하도록 기도를 항상 열린 상태로 있게 한다. 기관(trachea)과 주기관지에서 연골은 U자 형태이나 아래로 분지되어 갈수록 점차 작아져 직경 1 mm 정도의 약 11세대 세기관지에서는 없어진다. 그러나 세기관지는 폐포의 확장에 따라 같이 확장하게 되어 허탈되는 것을 방지한다. 기관지내의 불수의근은 기관에서 말단 세기관지까지 분포하고 있으며 천식 환자에서는 이것이 수축하여 기도저항을 증가시킨다.

하기도 중 상피세포층은 위중층원추형 세포로 되어 있으나 말단으로 갈수록 점차 두께가 얇아지면서 말단 세기관지에 이르면 입방세포가 되며 섬모세포 사이에 점액을 생성하는 잔모양세포(goblet cell)와 장액세포(serous cell)가 분포되어 있다. 상피세포에서 분비된 점액들은 섬모운동에 의하여 후두로 배출된다. 3μ 이하의 흡입입자가 폐포에 도달하면 폐의 대식세포에 의하여 흡식된 후 소화되어 림프관이나 모세혈관을 통하여 배출된다.

기관과 기관지 벽은 전체가 연골로 구성되지 않고 평활근이 많으며, 세기관지의 경우는 완전히 평활근으로 싸여 있다. 많은 폐쇄성 폐질환에서 이들 평활근의 심한 수축에 의해 작은 기관지와 세기관지의 폐쇄가 생긴다.

정상적인 호흡 조건에서는 대기와 폐포 간의 압력 차만으로도 기도를 통한 공기의 이동이 충분하다. 공기 저항이 가장 큰 부분은 크기가 작은 세기관지가 아니라 기관에 가까운 큰 기관지 쪽에 있다. 이는 각 분지별로 본 단면적의 합과 통과하는 공기량과의 상관관계에 의한다. 그러나 폐질환이 있는 경우에는 작은 세기관지가 공기저항에 미치는 영향이 큰데 이는 크기가 작아서 쉽게 막힐 수 있으며, 그 벽을 이루고 있는 평활근이 쉽게 수축하기 때문이다.

■ 기도 점액 분비

기도 내부의 점액은 상피세포층을 덮고 있으며 점액섬모 청소(mucociliary clearance) 기능을 통하여 비산 화학물질, 미세분진 입자, 병원 미생물 등 인체 외부에서 유입되는 유해인자들을 포집함으로써 기도 내부를 독성 자극으로부터 보호하게 된다.

기도 점액(mucus) 혹은 객담(sputum)은 타액, 혈청 단백질 삼출물, 박리된 상피세포들과 이들에 함유된 수분, 지질, 당단백질, 단백질, 염류, 효소, 항효소 물질, 산화성 물질, 항산화성 물질, 외인성 세균, 내인성 항균물질, DNA, 히스타민 등 염증매개물질과 뮤신(점액소, mucin)의 혼합물을 지칭한다.

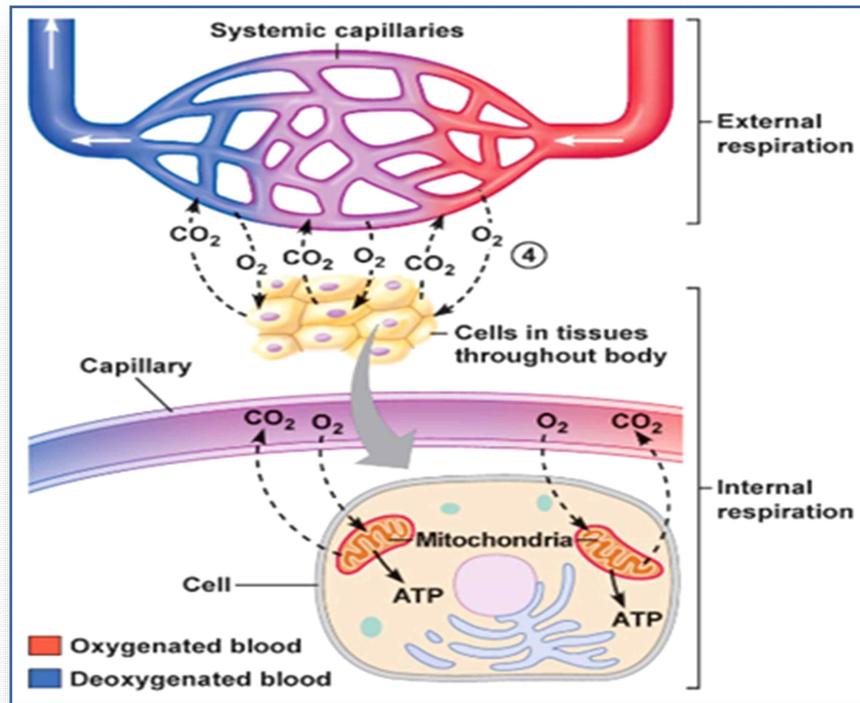
뮤신(mucin)은 serine과 threonine의 아미노산 반복서열 구조를 가지는 고분자량의 점액성 당단백질(mucous glycoprotein)로 전체 점액 중량의 2% 정도를 차지하는 물질이나, 점액(mucus)에 물리화학적 성질인 점탄성(viscoelasticity)을 부여하는 주요한 생화학적 구성요소이다.

기도 점액은 기도 배상세포(goblet cell) 및 점막하 점액선(submucosal gland) 등으로부터 생성·분비되어 기도 내강 표면에 존재하면서 상피세포층을 이루고 있는 또 다른 주요 세포인 섬모세포와의 협동적 작용을 통해 유해한 물질의 제거에 있어서 중요한 역할을 한다. 또한 섬모와의 적절한 상호작용을 유지하기 위해 점성과 탄성이 이상적인 균형을 이루고 있고, 점액의 분비선은 잘 발달해 있으며 콜린 작동성 신경과 펩타이드 작동성 신경에 의하여 조절된다.

하지만 천식이나 만성 기관지염, 기관지 확장증, 폐기종, 낭포성 섬유증 등의 만성 염증성 호흡기 질환에서 관찰되는 끈끈한 점액의 과다생성 혹은 과다분비 즉, 뮤신의 양과 질의 이상이 병리적 요소로 작용하여 점액 축적으로 인한 기관내강 폐쇄, 기도 공기 유입 저해 등을 통한 질환의 악화를 유발할 수 있다.

■ 호흡(Respiration)의 생리

호흡은 외계로부터 산소를 체내로 흡입하여 세포로 운반하고 세포가 산소를 소비하여 대사를 한 결과 발생한 이산화탄소를 몸 밖으로 배설하는 과정을 말한다. 호흡의 첫 번째 단계를 외호흡(external respiration)이라 하며 외기와 폐포 사이의 공기가 교환되는 환기(ventilation) 과정과 폐포 공기와 폐모세혈관 사이에서의 O_2 와 CO_2 의 확산에 의한 교환의 두 가지 과정을 거친다. 호흡의 두 번째 단계를 내호흡(internal respiration)이라고 하고, 모세혈관을 통해서 혈액과 조직 사이에서 확산에 의해 O_2 와 CO_2 가 교환되는 것을 말한다.

Respiration (출처: <http://droualb.faculty.mjc.edu>)

폐에 공기가 출입하는 것이 호흡운동이고 환기를 반복해서 행하는 것이다. 호흡운동은 외부의 공기를 폐포 내로 들여보내는 흡식 운동과 폐포 내에 있는 공기를 외부로 내보내는 호식운동이 있다.

폐포의 가스 교환은 가스의 분압 차에 의한 확산으로 일어나고 분압이 높은 곳에서 낮은 곳으로 이동한다. 폐포 내에서의 산소 교환은 폐포 공기의 산소분압이 100 mmHg이고 폐포 모세혈관 혈액의 산소분압이 40 mmHg이므로 60 mmHg의 분압차가 생겨 폐포 공기 중의 산소가 모세혈관 혈액 속으로 확산되어 들어감으로써 이뤄진다.

폐포 내에서의 CO_2 교환은 폐포 공기의 CO_2 분압이 40 mmHg이고 폐포 모세혈관 혈액의 CO_2 46 mmHg이므로 6 mmHg의 분압차가 생겨 모세혈관 혈액에서 폐포로 확산됨으로써 이뤄진다. 폐에서 가스교환을 통해 혈액 중으로 이동된 O_2 는 혈액에 의해 조직으로 운반되고, 조직에서 생성된 CO_2 는 혈액에 의해 폐포 내로 운반되어 공기 중으로 배출된다.

혈액 내에서 산소의 운반은 주로 적혈구 내의 헤모글로빈과 결합된 상태로 99%가 운반되고 1%만이 물리적으로 용해된 상태로 운반된다. CO_2 는 혈액에서 세 가지 형태로 운반되는데, 70%의 CO_2 는 중탄산이온(HCO_3^-)의 형태로, 25%는 carbamino화합물의 형태로, 5%는 용해 CO_2 로 운반된다.

호흡조절의 기전은 뇌 호흡중추의 활동을 통하여 율동적이고 규칙적인 환기가 되게 하는 신경성 조절과, 순환혈액 및 체액의 화학적 조성의 변화를 통해서 신경성 조절을 보완하는 화학적 조절이 있다. 혈액 내에 있는 PO_2 , PCO_2 , H^+ (pH) 등의 변동에 의하여 호흡의 주기성이 조절되는 것을 화학적 조절이라 하고, 이때 혈액 내의 화학적 환경변화 상태를 알아낼 수 있는 장치를 화학수용기라 하며 중추 화학수용기와 말초 화학수용기가 있다.

중추 화학수용기는 연수의 복측면 외측 표면에 있으며 CO_2 나 H^+ 에 예민하게 반응하는 화학수용기이다. 호흡은 CO_2 분압과 H^+ 농도에 비교적 예민하다. 혈액 내 CO_2 의 농도가 높아지면 H_2CO_3 이 많아지고, 그중 CO_2 는 빠른 속도로 혈액을 통해 뇌척수액에 들어가므로 H^+ 과 HCO_3^- 로 해리되면 뇌척수액 H^+ 농도가 높아져 중추 화학수용기에 영향을 미쳐 호흡중추가 흥분하면서 호흡이 촉진된다.

H^+ 농도의 증가는 환기를 촉진하고 H^+ 농도의 감소는 환기를 억제한다. 호흡에 대한 CO_2 의 영향은 CO_2 가 뇌척수액에 들어가 H^+ 농도를 상승시켜 연수의 중추 화학수용기를 자극하는 데 기인한다. 한편 정상 상태에서는 산소분압이 화학수용기를 흥분시킬 만큼 감소하는 일이 없으나 위급한 저산소증 시에는 볼 수 있다. 말초 화학수용기는 총경동맥의 분지부에 있는 경동맥 소체와 대동맥궁에 있는 대동맥 소체이다. 동맥 혈액의 산소분압 감소, pH 감소, CO_2 분압 증가 시에 말초 화학수용기가 자극을 받아 호흡중추의 흥분성을 높여 호흡이 촉진된다.

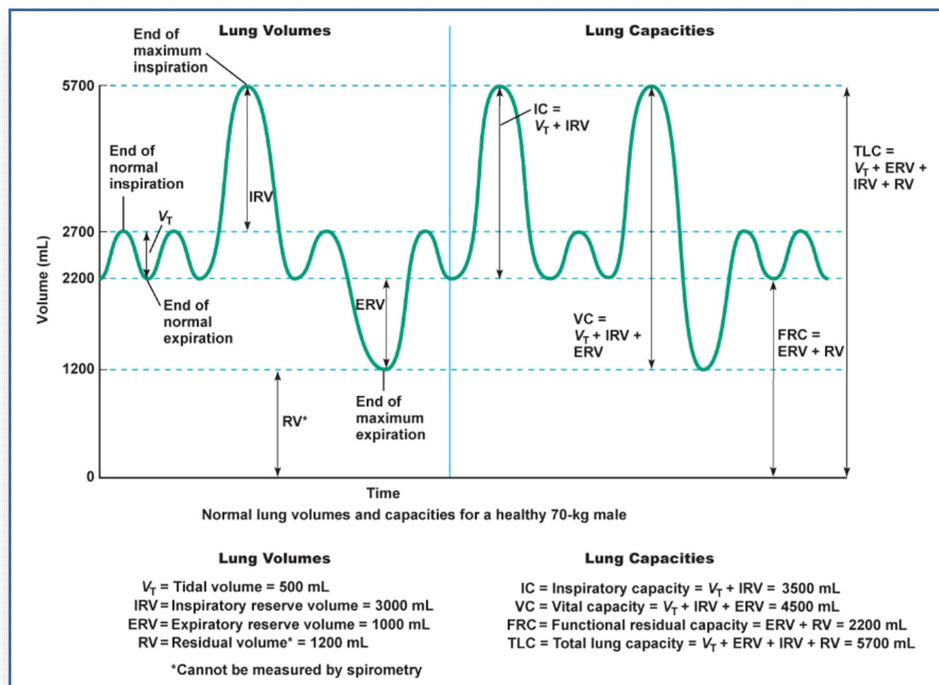
■ 폐활량 측정

폐활량은 폐활량 측정기(spirometer)를 이용해 폐에 들어오고 나가는 공기의 흐름을 측정한다. 측정 시 숨을 최대한 들이마셨다가 최대한 힘껏 내쉬며, 이때 숨 쉰 공기의 양과 유속을 측정함으로써 폐기능을 평가한다.

1. VT(일회호흡량): 정상적인 호흡에서 한 번에 출입하는 공기의 양
2. IRV(예비흡기량): 정상호흡으로 숨을 들이 마신 상태에서 더 마실 수 있는 양
3. ERV(예비호기량): 정상호흡으로 숨을 내쉬 상태에서 최대한 더 내릴 수 있는 양
4. RV(잔기량): 최대한으로 내쉬고도 폐 속에 남아있는 공기의 양

5. IV(흡기용량): 일회 호흡량과 예비 흡기량의 합
6. VC(폐활량): 일회 호흡량, 예비 흡기량과 예비 호기량의 합
7. FRC(기능적잔기용량: 예비 호기량과 잔기량의 합
8. TLC(전폐용량): 폐가 확장 가능한 최대의 양

모든 폐용량과 폐용적은 여성에서 남성에 비해 약 20~25% 정도 적다.



Spirogram and Lung Capacity(출처: <http://droualb.faculty.mjc.edu>)

■ 폐기능검사(Pulmonary function test)

1. 단순 폐기능 검사(Simple spirometry)

폐활량계를 가지고 환자로 하여금 숨을 들이 쉬게 하고 자신의 노력을 다해 호기(날숨)를 불어 보게 하여 이로부터 여러 측정값을 얻는 것이 단순 폐기능 검사(simple spirometry)이다.

1) 노력성 폐활량(Forced vital capacity, FVC)

노력성 폐활량(FVC)은 환자로 하여금 최대한 숨을 들이 쉬게 한 다음 최대의 노력으로 숨을 끝까지 내 쉬게 했을 때 내신 양이다.

2) 1초간 노력성 호기량(Forced expired volume in one second, FEV1)

1초간 노력성 호기량(FEV1)은 숨을 최대한 들이 쉰 다음에 자기의 노력을 다해 내실 때 첫 1초간 내신 양이다. FEV1은 첫 1초간 얼마나 빨리 숨을 내실 수 있느냐를 보는 지표이다.

3) FEV1/FVC 비율

FEV1/FVC는 기관지폐쇄 유무를 확인하는 유용한 지표이다.

2. 기관지 수축 유발검사(Bronchial provocation test)

기관지 수축 유발검사는 기관지 천식을 진단할 때 쓰이는 검사이다. 기관지 천식은 기관지에 어떤 약물(주로 methacholine)이나 자극이 주어졌을 때 정상 기관지와 달리 그 자극에 대해 기관지 수축이 일어난다. 이러한 원리를 이용하여 기관지를 자극하는 약물이나 물질을 흡입하게 하고 수축하는 것을 폐활량계를 통하여 정량 측정하는 검사이다.

3. 기관지 확장제 반응 검사(Postbronchodilator test)

기관지 확장제 반응 검사는 폐기능이 정상인 경우 천식 여부를 판단하는 검사로 흔히 기관지 수축 유발 검사라고 한다. 그러나 기저 폐기능 검사가 이미 감소하여 기관지 수축을 유발하는 것이 어려울 때는 기관지 확장제를 투여한 후에 폐기능 검사를 하게 된다.

4. 폐용적 검사(Lung volume)

폐용적은 보통 폐 안에 있는 가스의 양을 측정하는 것으로 우리가 숨을 최대한 내쉬고 더 이상 내쉴 숨이 없을 때의 폐용적을 잔기량(residual volume, RV)이라고 하고 최대한 숨을 들이쉬는 다음의 폐용적을 전폐용량(total lung capacity, TLC)이라고 한다.

평상시 호흡에서 숨을 내쉬 후 다음 숨을 들이마시기 직전의 폐용적을 기능적 잔기량(functional residual capacity, FRC)이라 한다.

이런 폐용적을 측정하는 데는 폐활량계만으로는 안되고 다른 가스를 흡입하면서 측정하거나 다른 검사방법이 요구된다. 폐활량계를 이용할 경우는 헬륨 가스를 흡입하게 하거나 산소만 흡입하게 하여 폐 속에 남아 있는 질소가스를 세척하게 하여 폐용적을 측정하게 된다.

5. 폐확산능(Diffusing capacity) 검사

폐의 기능은 기본적으로 가스교환에 있기에 실제 폐포에서 가스교환이 잘 일어나는지를 평가하는 것은 폐기능의 고유 검사항목이 된다. 그러나 실제 산소가 폐포를 통하여 혈액 내로 얼마나 잘 녹아 들어가는지를 검사하기는 어렵다.

그래서 대신 이용하는 가스가 일산화탄소이다. 일산화탄소는 산소보다 쉽게 혈액소와 결합하므로 측정이 용이하다. 보통 10초 정도 일산화탄소를 들이쉬게 하고 내쉬 숨에서 들어간 양보다 모자란 일산화탄소 양을 계산함으로써 측정하는 것이다. 물론 검사에 사용된 일산화탄소 흡입량은 아주 소량으로 건강에 나쁜 영향을 주지 않는다.

만성호흡기질환

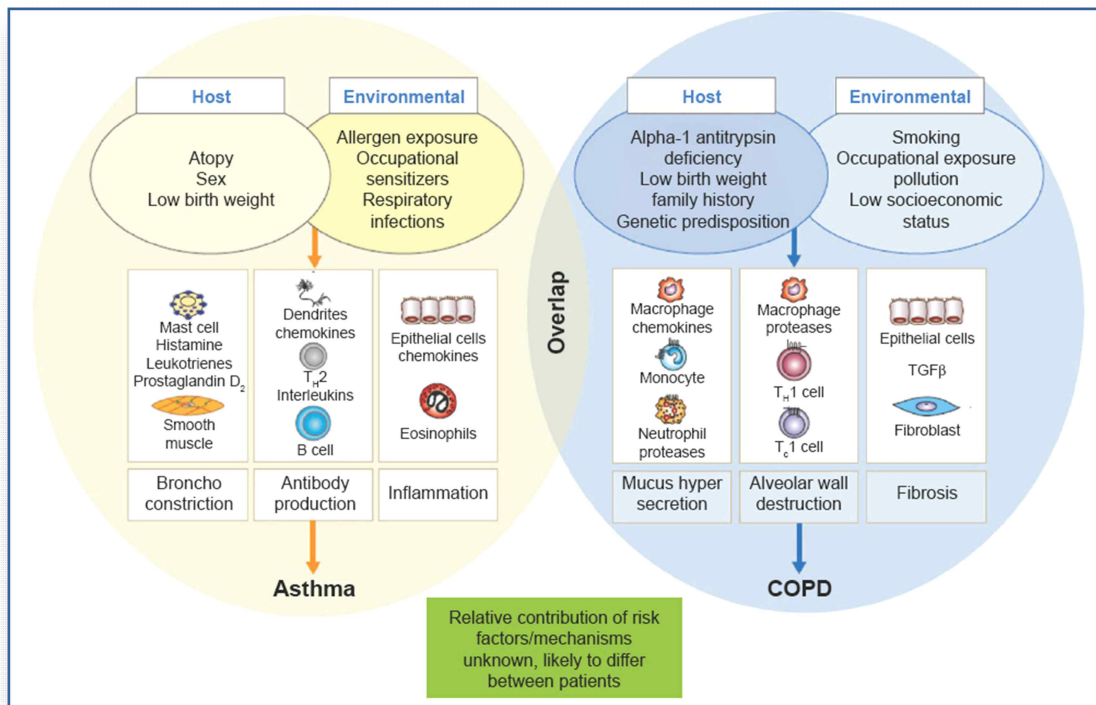
만성호흡기질환은 6개월 혹은 1년 이상 지속되는 질환으로 급성질환과는 다르며, 장기간동안 서서히 진행되면서 전염되지 않는 비감염성 질환이다. 만성호흡기질환에는 천식, 만성폐쇄성폐질환(폐기종, 만성기관지염), 폐섬유화증 등이 있으며 완전한 치료가 어렵고 증상도 비슷하게 나타나게 된다. 호흡기질환의 경우 초

기 증상이 대개 마른기침, 가래 등으로 감기와 유사하므로 치료시기를 놓치는 경우가 있으며, 기침이 시간이 지나도 나아지지 않는다면 정확한 원인과 치료가 필요하다.

천식은 기관지 점막이 특정 자극이나 항원에 예민해지면서 알레르기 반응을 보이는 질환으로 기관지수축으로 인해 기관지가 좁아져 호흡곤란이 나타나거나 기침, 천명음 등이 나타난다. 이는 기도가 예민해지고, 일시적으로 기류 제한이 일어나며, 소아부터 성인, 노인 등 다양한 연령층에서 발생할 수 있다. 특히 알레르기 반응을 일으키는 항원을 최대한 피하는 것이 좋으며 기관지 확장제를 통해 증상을 완화시킬 수 있다.

만성폐쇄성폐질환은 운동 시 호흡곤란 증상이 나타나는 것이 주요 증상이며 기침과 가래가 나타나면서 악화되면 일상생활만으로도 숨이 차고 호흡곤란이 나타나게 된다. 폐에 유해한 입자의 흡입 등으로 인해 염증반응이 나타나다면 폐기능이 떨어지고 호흡곤란을 유발하는 호흡기질환이며 흡연으로 인해 생기는 경우가 대부분이다.

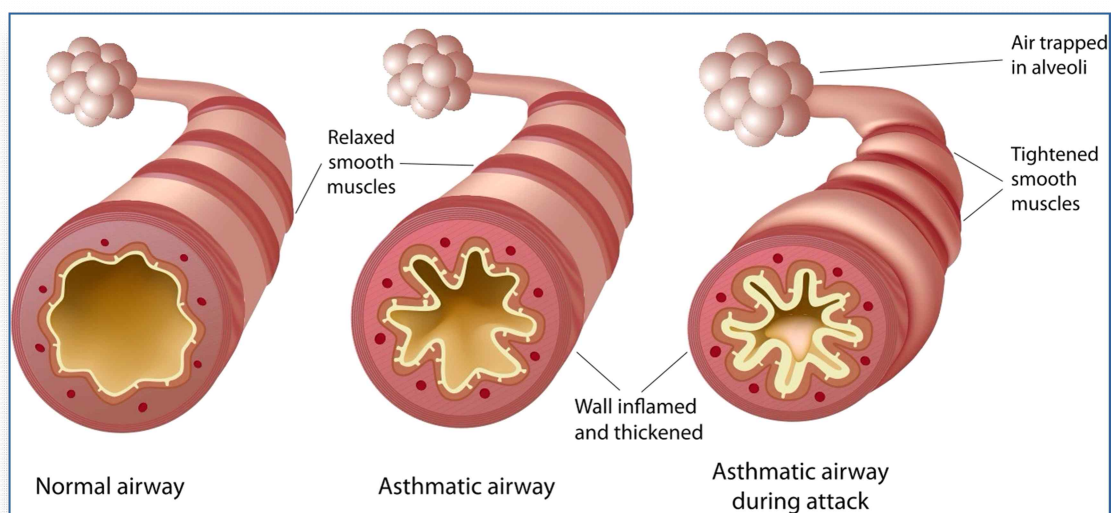
만성폐질환 중 만성기관지염은 기침과 가래를 동반하고, 운동 시 호흡곤란이 나타난다. 1년 중 3개월 이상 증상이 지속되고 이러한 현상이 2년 이상 지속 될 시 만성기관지염으로 진단된다. 폐기종은 폐 속에 있는 벽이 파괴되면서 폐의 탄성이 떨어진 상태로 운동 시 호흡곤란과 가래, 기침이 나타나면서 폐가 영구적으로 확장상태에 이르게 된다. 또한 기침과 가래보다는 운동 시 호흡곤란이 주요증상으로 나타나게 된다.



Asthma and COPD

■ 천식(Asthma)

천식은 만성 기도 염증을 특징으로 다양한 임상 양상을 나타내는 질환이며, 가역적인 호기 시 기류 제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 질환으로 정의된다. 기도의 만성 염증은 여러 세포와 다양한 매체들이 관여하는데, 아토피와 같은 유전적인 요인과 바이러스, 알레르기 항원, 직업적 노출 등 다양한 원인에 의해서 발생한다. 가역적인 기류 제한은 대부분 치료에 의해서 회복이 되지만 자연적으로 회복될 수도 있다.



Asthmatic Airway

전형적인 천식은 비만세포 활성화, 활성화된 호산구 수 및 자연살해 T세포(natural killer cell, NK cell), Th2 세포 등 T림프구의 증가 등으로 매개체가 분비되어 염증 양상이 나타난다. 또한, 기도를 구성하는 세포가 염증 매개체를 생성하며, 다양한 기전에 의해 염증을 지속시킨다.

따라서 천식은 반복적인 증상, 기류 제한, 기도과민성, 만성염증, 기도의 특징적인 구조를 변화(기도 개형, airway remodeling) 등이 상호작용하여 천식의 임상 증상과 중증도, 치료에 대한 반응을 결정한다. 대부분 가역적인 기류 제한이 일어나지만, 오래 지속되면 기도 개형이 일어나 비가역적인 기류 제한이 발생할 수 있으며 고령 환자에서는 만성폐쇄성폐질환과의 감별이 필요하다.

■ 기전

천식은 특징적인 병리 생리학적 변화를 일으키는 여러 염증세포와 많은 매개체 들을 포함하는 기도의 염증성 질환이다. 아직 기전이 잘 밝혀져 있지 않지만, 이러한 염증 반응은 기도과민성뿐만 아니라 천식 증상과 연관성이 매우 높다.

1. 기도 염증

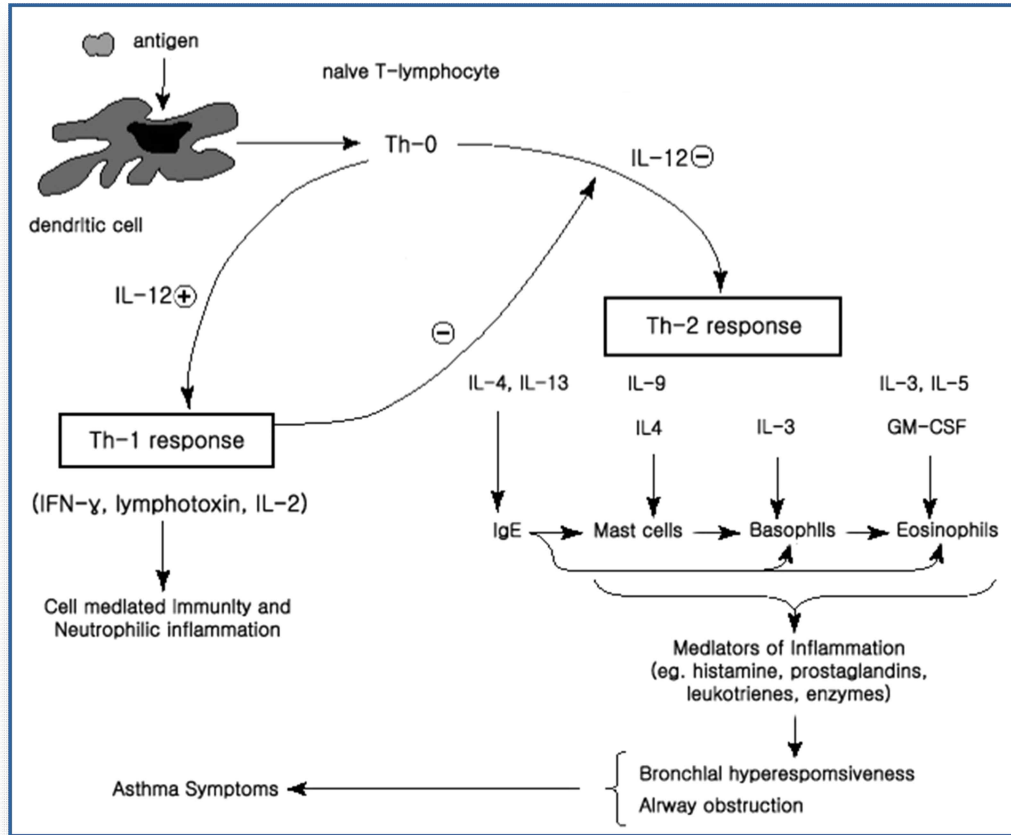
천식은 임상 양상이 매우 다양하고 염증세포의 양상은 다를 수 있지만, 기도 염증은 항상 관찰되는 특징이다. 비록 간헐적으로 천식의 증상이 발생하더라도 기도 염증은 지속적으로 존재한다. 그러나 천식의 중증도와 염증 정도와의 관계는 명확하지 않다. 염증은 대부분의 환자에서 상기도와 비강을 포함한 기도 전체에 영향을 주지만 생리적 효과는 주로 중간 크기의 기관지에서 두드러진다. 기도 염증의 양상은 아토피성, 비아토피성, 아스피린 유발성 천식 등의 임상 형태로 나타나며 이는 모든 연령에서 유사하게 관찰된다.

1) 알레르기성 염증

알레르기성 천식은 IgE와 관련되어 있다. 대기중의 알레르기 항원이 기도로 들어와 IgE를 생성하는 과정은 알레르기 항원이 항원전달세포(antigen presenting cell, APC)인 수지상세포(dendritic cell)와 결합하여 림프절로 이동하는 것으로부터 시작된다. 항원과 결합된 APC가 림프절내의 naïve T-helper cell(Th0)에 작용하여 Th0로 분화된다.

천식의 기도 염증에서는 type 2 helper T(Th2)세포가 우세한데 그 기전은 확실히 규명되지 않았지만 Th0 세포의 일차 분화시기에 알레르기 항원에 의해 자극된 전구 CD4 T 세포에서 분비되는 IL-4에 의해 Th2 세포로 분화된다. 반면 바이러스 세균 등의 항원에 의해서 대식세포로부터 분비되는 IL-12에 의해 type 1 helper T(Th1)세포로 분화된다고 알려져있다. 또한 같은 항원이라도 항원의 양이 많으면 Th2 세포로 분화되며 적당량의 항원에는 Th1 세포로 분화된다고 알려져 있다.

Th2 세포에서는 IL-4, 5, 6, 9, 13 등이 분비되며 이들은 알레르기성 기도염증을 유발시키며 특히 IL-4는 B 세포를 자극하여 IgE의 생산을 증가시킨다. 반면 Th1 세포에서는 INF- γ , IL-2가 분비되며 이들은 대식세포 cytotoxic T 세포 등을 자극하여 바이러스 및 세포내 미생물체 사멸에 관여한다. 이들 두 세포(Th1, Th2)에서 분비되는 각종 사이토카인들은 면역조절 고리를 형성하여 Th1 세포에서 나오는 사이토카인은 Th2 세포를 억제하며 Th2 세포에서 분비되는 사이토카인들은 Th1 세포를 억제한다.



Overview of Asthma Pathogenesis(출처: National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines)

2) 기도 내 염증세포

(1) 호산구(Eosinophil)

호산구는 말초 백혈구(호중구, 호산구, 호염기구)의 약 2%를 차지하며 정상인에서는 5% 미만으로 관찰된다. 호산구는 정상적으로 말초 혈액에서 소량 관찰되지만, 일시적으로만 말초 혈액 내에 존재하며, 정상인에서는 주로 위장관계와 림프계 등의 조직 내에 존재한다.

호산구는 기생충 감염과 알레르기 질환 등의 다양한 염증 질환의 병태 생리에 관여한다. 다양한 자극에 반응하여 호산구는 혈관으로부터 염증 부위로 이동하게 되며, cytokine과 염증 반응에 직접적인 조절 기능을 갖는 여러 기능을 담당하고, 기도 질환을 포함한 염증반응에서 항원제시세포 역할·비만세포 조절·기도 염증 및 기도 개형을 수행한다.

- 항원제시(Antigen presentation) 역할

호산구는 다양한 미생물 감염 시 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)로서의 역할을 할 수 있다. 호산구는 T림프구의 증식, 활성화 및 Th1 또는 Th2 세포의 분극화를 촉진시키는 일련의 cytokine(IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12)을 분비하며, CD4+ T-cell에서 IL-4, IL-5, IL-13의 분비를 촉진시킴이 밝혀져 있다.

- 비만세포(Mast cell) 조절

호산구는 비만세포 기능의 조절 능력을 가지고 있으며, 주요기본단백질(major basic protein, MBP)에 의해 활성화되어 히스타민, PGD₂, GM-CSF, TNF- α , IL-8을 분비한다. 또한 호산구는 신경성장인자(nerve growth factor, NGF)를 생산하며 이는 자율신경의 생존과 기능 유지뿐만 아니라 면역 조절에도 관여한다.

- 기도 염증 및 기도 개형(airway remodeling)

호산구는 염증의 회복과 조직 손상의 복구과정에 관여하고, 조직 내의 호산구 증가는 섬유화를 유발하는 여러 질환에서 특징적으로 나타난다. 기관지 천식에서 나타나는 기도 개형과 연관된다. 기도 개형은 기저막과 기관지 점막하층에서 기질 단백질이 증가하며, 평활근의 증가, 배상세포(goblet cell)의 과증식, 신생혈관 생성을 특징으로 한다.

호산구는 알레르기 천식 모델에서 IL-5에 대한 항체를 투여하거나 IL-5 유전자를 제거하였을 때 폐내 호산구와 기도 개형이 억제됨을 보여주었으며, IL-5가 결핍된 쥐에서 기관지 폐포 세척액 및 기관지 주변 조직의 호산구 수가 감소함이 나타났다. 이러한 현상은 폐 조직 내의 TGF- β 1의 감소와 연관이 있으며, 호산구가 성장 인자 생성의 주요 세포임을 뒷받침하고 있다.

(2) T 세포

T 세포는 Th1 세포와 Th2 세포로 구분하며 천식의 염증에 중요한 역할을 한다. Th1 세포는 IL-2, IFN- γ 등을 분비하며 세포 방어 기전에 관여하며, Th2 세포는 IL-3, 4, 5, 6, 9, 13 등의 사이토카인을 분비하여 호산구성 염증 및 B 세포의 IgE 생성을 조절하면서, 알레르기 염증반응에 관여한다. 주로 알레르기성 천식 염증 반응은 Th2 세포매개로 이루어지는데, 천식환자의 경우 기도 내 T 세포가 증가되어 있다.

즉 알레르기성 천식은 IgE와 관련되어 있는데, 대기 중의 알레르기 항원이 기도로 들어와 IgE를 생성하는 과정은 알레르기 항원이 항원표시세포(antigen presenting cell, APC)인 수지상세포(dendritic cell)와 결합하여 림프절로 이동하는 것으로부터 시작된다. 항원과 결합된 항원표시세포가 림프절 내의 naïve T-helper cell(Th0)에 작용하여 Th0가 Th2 세포로 분화되어 각종 사이토카인을 분비한다. 이들은 각종 세포들을 자극하여 IgE 및 염증매개 물질들을 분비시켜 기관지 과민성과 기도 폐쇄를 일으켜 천식 증상을 발생시킨다.

천식의 경우 기도 내 T 세포가 증가되어 있다. IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 등의 사이토카인을 분비하여 호산구성 염증과 B 세포의 IgE 생성을 전반적으로 조절한다. Th2 세포의 활성증가는 정상적으로 Th2 세포를 억제하는 조절(regulatory) T세포의 감소와 일부 연관이 있는 것으로 보인다. 다량의 Th1과 Th2 사이토카인을 분비하는 자연살해 T 세포(invariant natural killer T cell)가 증가된다.

3) 염증매개체(사이토카인)

기도의 호산구성 염증은 천식의 병인의 중요한 역할을 하며, 천식 악화의 빈도는 기도의 염증과 밀접한 관계가 있다. 호산구 염증은 Th2 사이토카인에 의해 촉진된다. Th2 사이토카인은 혈액과 조직 호산구의 조절에 중요한 역할을 한다.

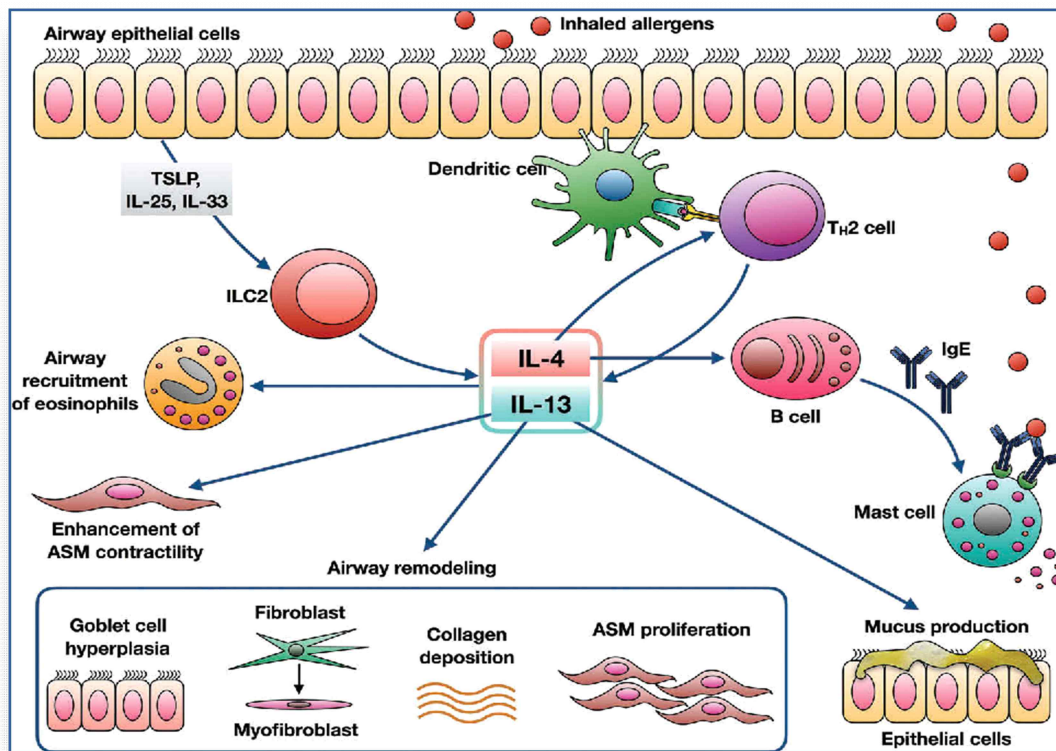
사이토카인은 많은 염증세포(대식세포, 비만세포 호산구 림프구)와 상피세포 내피세포들에서 생성되고 분비된다. Histamine, leukotriene 등과 같은 염증 매개물질이 급성 및 아급성 염증반응과 급성 악화에 중요한 역할을 하는 반면에 사이토카인은 주로 만성 염증반응과 관련된다.

IL-3는 비만세포의 생존에 중요하며 IL-4는 B 세포에서의 IgE의 생성과 내피세포에서 세포부착인자(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)의 발현에 결정적인 역할을 한다. IL-13도 IL-4와 마찬가지로 IgE 생성에 중요하며 IL-5는 호산구의 분화 생존에 결정적인 역할을 한다.

Th2 사이토카인 중 IL-5는 골수에서 호산구의 분화와 활성화를 위해 중요한 역할을 하며, 화학주성(chemotaxis), 미리 형성된 독성 과립구 단백질과 매개물질의 방출, 그리고 cytokine 합성을 초래한다. 더욱 중요한 것은 IL-5는 염증 부위에서 결정적인 생존인자 중 하나라는 점이다.

특히 IL-5의 과잉 생성은 천식을 포함한 호산구 관련질환 환자에서 나타난다고 보고되고 있다. Th2가 주도되는 질병은 조직 호산구를 촉진하고 폐의 손상은 생검과 객담을 연구하여 정상적인 호산구가 조절되지 않는 질병의 주요 견인물질이라는 것을 보여주었다.

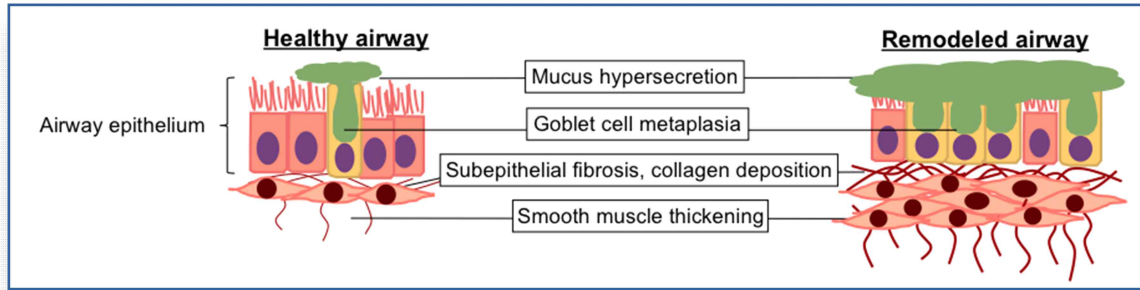
IL-9은 IL-4, IL-5의 반응에 대한 감수성을 증가시킨다. 대식세포와 상피세포에서 분비되는 IL-1 β , IL-6, TNF- α , GMCSF는 염증반응을 증폭시킨다. TNF- α 와 IL-1 β 는 NF- κ -B(nuclear factor-KB)와 AP-1(activator protein-1)을 활성화시킨다.



IL-4 and IL-13(출처: www.semanticscholar.org)

2. 기도의 구조적 변화

염증반응과 함께 천식 환자에서는 기도의 특징적인 구조변화가 발생하는데 이를 기도 개형(airway remodeling)이라고 한다. 이러한 변화는 일부 질환의 중증도와 연관이 있고 비가역적 기도 폐쇄를 유발한다. 한편 기도의 구조적인 변화는 만성 염증에 대한 회복 과정일 수도 있다.



Remodeling Airway

상피세포의 섬유화에 따른 기도의 구조적 변화는 콜라겐 섬유와 프로테오글리칸의 기저막하 침착 결과로 발생한다. 소아를 포함한 모든 천식 환자에서 증상 발생 전에도 볼 수 있으나 치료에 의하여 영향을 받는다. 이러한 섬유화 과정은 기도벽의 다른 층에서도 발생할 수 있다.

이는 기도 평활근의 비후(hypertrophy)와 과형성(hyperplasia)이 발생하여 기도벽 두께가 증가하는데, 이 과정은 질환의 중증도와 연관되고 성장인자와 같은 염증매개체에 의해 유발된다. 또한 기도내 혈관은 VEGF (vascular endothelial growth factor)와 같은 성장인자의 영향으로 증식되며 기도벽 비후에 기여할 수 있다. 아울러 기도 상피 내 배세포(goblet cell) 수와 점막하 분비선의 크기 증가로 인하여 발생한다.

■ 병태생리

1. 천식에서의 기도 협착

기도 협착은 천식의 증상과 생리학적 변화를 유발하는 공통 병리기전으로 많은 인자들이 천식에서 기도 협착을 유발하는데 기여한다. 기도 평활근 수축은 다양한 기관지수축 매개체와 신경전달물질에 의해 발생하고 기관지 확장제에 의해 대부분 회복된다. 기도 부종은 염증 매개체에 의한 미세혈관 유출의 증가로 인하여 발생하는데 주로 급성 악화에 중요한 역할을 한다. 기도벽 비후는 기도 개형과 같은 구조적인 변화에 의한 기도벽 두께 증가는 중증 질환에서 중요한 역할을 하는데 이 경우 치료로 완전히 회복되지 않을 수 있다. 또한 점액 과분비는 점액 과분비와 염증성 삼출액의 과다 생성으로 기도 내 폐쇄가 유발될 수 있다.

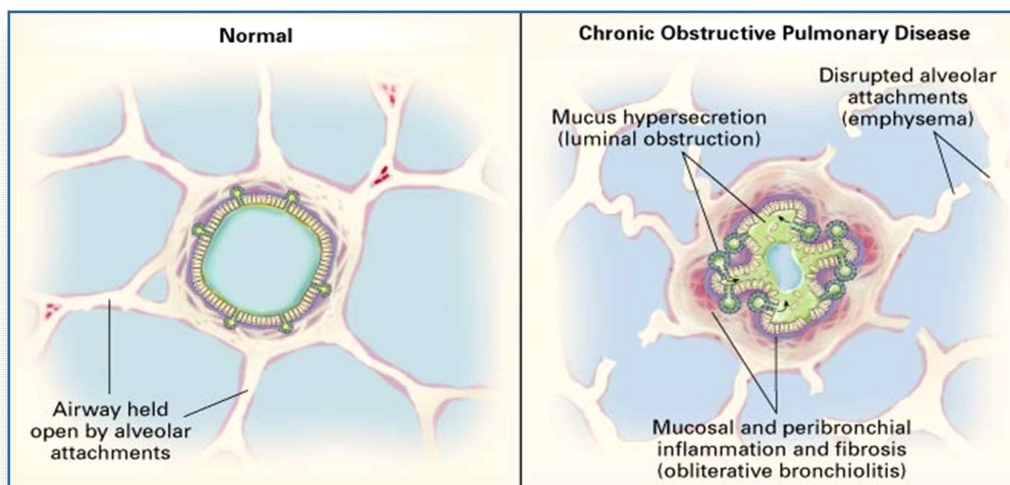
2. 기도과민성

기도과민성은 천식의 특징적인 소견으로 정상인에서는 해롭지 않은 자극에 반응하여 기도 협착이 발생한다. 이러한 기도 협착은 다양한 정도의 기류 제한과 증상을 유발한다. 기도과민성은 기도 염증과 회복과정 모두 연관성이 있는데 일부는 치료에 가역적이다.

기도과민성의 기전은 현재까지 완전히 밝혀지지 않았지만, 기도 평활근의 과도한 수축은 기도 평활근의 부피와 수축력 증가로 발생한다. 기도의 부적절한 수축은 기도벽의 염증성 변화는 기도의 과도한 수축을 유발하고 기관지수 축제를 흡입하였을 때 정상 기도에서 보이는 최대 수축의 고원현상(plateau)이 소실된다. 기도벽 비후는 부종과 구조적 변화에 의해 발생하고 기도 평활근의 수축의 의하여 기도 협착을 증대시킨다. 아울러 염증에 의해 감작되고 감각자극에 반응하여 발생하는 기도수축이 악화된다.

■ 만성폐쇄성폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

COPD은 비가역적 기류 제한(irreversible airflow limitation)으로 장기간에 걸쳐 진행되는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 소기도질환(small airway disease)과 폐실질(lung parenchyma) 파괴(폐기종, emphysema)가 복합적으로 작용하여 발생한다. 소기도의 만성염증은 기도 섬유화에 의해 구조적 변화를 일으켜 소기도를 좁아지게 한다. 또한 폐실질 만성염증은 가스 교환 장소인 폐포 파괴하여 폐포와 소기도의 연결이 끊어지고 폐의 탄성반동이 감소되어 호기 시 기도가 좁아지거나 개방되지 않아 기류 제한이 발생한다.



Chronic Obstructive Pulmonary Disease

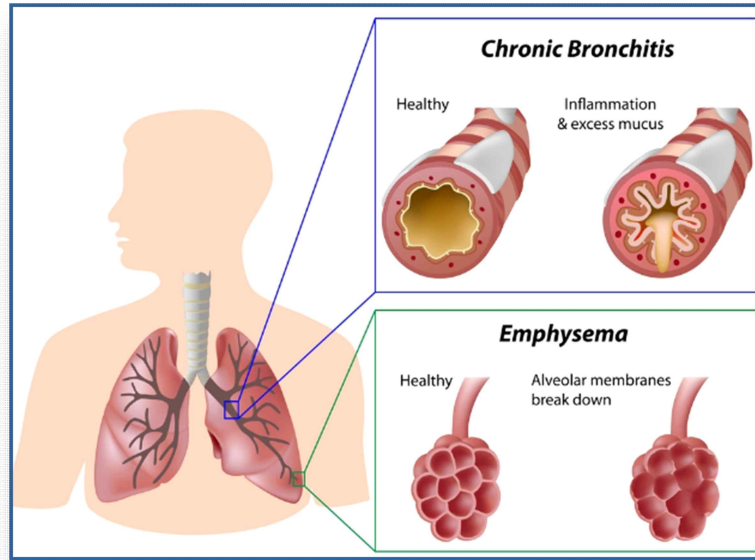
이러한 소기도 이상과 폐실질 파괴는 대부분 같이 동반되지만, 환자에 따라 소기도 질환이 주된 이상인 경우(chronic bronchitis predominant type)도 있고 폐실질 파괴인 폐기종이 주된 이상인 경우(emphysema predominant type)도 있다.

결론적으로 COPD은 기도 저항의 증가와 폐실질의 파괴로 인해 폐 탄성이 소실되어 비가역적인 기도 폐쇄를 보이는 질환으로서 서서히 진행되는 특징을 가지고 있다. 최근의 Global Initiative for COPD(GOLD) 지침에서는 COPD은 예방 가능하고 치료 가능한 질병으로 언급하고 있지만, 아직도 COPD의 진행을 막고 사망률을 감소시키는 치료 방법이 충분치는 못한 실정이다.

■ 특징

COPD을 일으키는 유해한 흡입분진과 가스들은 폐의 염증과 조직의 파괴를 유발하며 또한, 이와 같은 파괴를 최소화하기 위한 방어기전 및 손상된 조직의 구조를 회복시키는 복구기전을 억제시킨다. 따라서 이러한 폐 조직의 손상은 점액의 과분비, 기도 협착과 섬유화, 폐실질의 파괴 및 혈관의 변화 등의 병리학적 이상을 일으키고, 그 결과 호기 유량의 감소와 COPD에 특징적인 기타 생리학적 이상이 발생한다.

COPD는 근위부 중심성 기도, 소기도, 폐실질, 폐혈관 등에 걸쳐 분포하며, 만성적인 염증과 손상에 따른 폐실질의 파괴를 특징으로 하며 주로 만성기관지염(chronic bronchitis), 소기도 질환(small airway disease), 폐기종(emphysema)으로 나타난다.



Chronic bronchitis and Emphysema(출처: Lung Disease News)

1. 만성기관지염(Chronic bronchitis)

만성기관지염은 만성적인 기침과 가래가 2년 연속해서 1년에 적어도 3개월 이상 있을 경우로 정의한다. 이에 점액선의 비대, 점액 생성의 증가, 점막 섬모운동 기능의 저하, 점막 상피세포의 손상에 따른 투과성 증가가 관찰된다. 이러한 염증 소견은 4mm 이상의 중심 기관지뿐 아니라, 2~4mm의 보다 작은 기관지까지 파급되어 있다.

2. 소기도 질환

정상인에 비해 폐기종환자에서는 말초기도 저항이 40배나 증가되어 있고, 정상인에서는 전체 기도 저항의 25%에 불과하던 말초 기도 저항이 폐기종 환자에서는 63~93%를 차지하여, COPD에서 기류 제한이 발생하는 주된 위치는 2mm 이하의 소기도임이 확인되었다.

최근에 COPD 환자의 폐 조직에서 소기도를 병리학적으로 관찰한 연구에 의하면 GOLD 병기가 진행할수록 임파선 낭포(lymphoid follicle)을 형성하는 염증세포의 침윤으로 인해 소기도 벽의 두께가 증가하고, 소기도 내에 염증점액성 삼출액이 증가하는 것이 밝혀졌다.

소기도의 기도 저항 증가는 동반된 만성기관지염 등으로 인한 상부 기도로부터 흡인된 가래로 인한 소기

도 폐쇄, 소기도의 염증과 이로부터 비롯된 삼출액에 의한 폐쇄, 기도 과민성에 따른 평활근의 수축 등의 가역적일 수 있는 요인들과 함께 소기도의 평활근과 결합조직의 증가, 소기도 주위의 섬유화 등 비가역적인 소기도 내경의 감소로 인해 발생하는 것으로 이해되고 있다.

3. 폐기종(Emphysema)

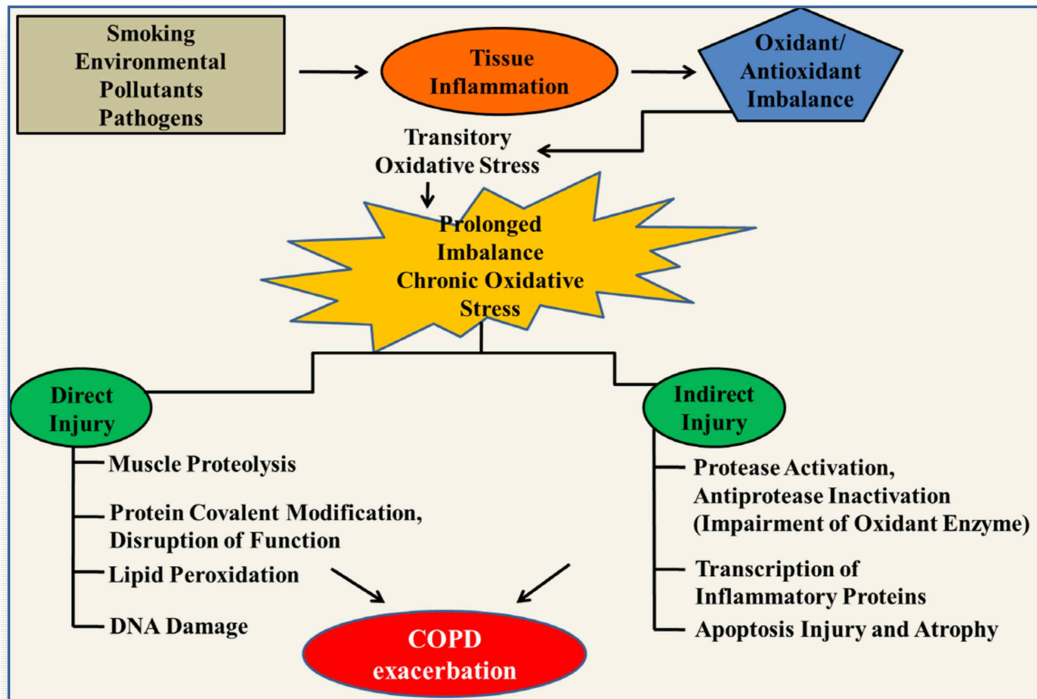
폐기종은 종말 세기관지(terminal bronchiole) 이하 공기 공간의 비정상적인 영구적 확장과 뚜렷한 섬유화 없는 벽의 파괴로 정의되고 있다. 폐기종은 중심소엽성(centrilobular), 전소엽성(panacinar), 말초성(paraseptal)으로 분류되는데, 이 중 중심소엽성 폐기종이 흡연과 가장 밀접한 연관성이 있으며, 전소엽성 폐기종에 비해 중증의 소기도 폐쇄를 보인다는 사실이 알려져 있다.

전소엽성 폐기종은 $\alpha 1$ -antitrypsin 결핍과 대개 관련이 있다. 흡연력의 수준과 폐기종은 강하지는 않지만 관련이 있는 것으로 알려져 있으나, 심한 흡연을 하는 사람의 40%만 폐기종이 발생하며 폐기종이 있는 사람도 정상 폐기능을 보이는 경우가 많다.

■ 원인

COPD는 기도, 폐실질, 폐 혈관 전반에 걸친 만성염증을 특징으로 하며 염증의 정도와 세포 및 분자적 특징은 질병이 진행함에 따라 다양하게 나타난다. 시간 경과와 함께 염증에 의해 폐가 손상되며 결국 COPD에 특징적인 병리학적 변화들이 발생한다. 염증과 함께, COPD의 병인에 있어서 중요하게 여겨지는 다른 두 가지 과정으로는 폐 내의 단백분해효소(proteinases) 및 항 단백분해효소(antiproteinases)간의 불균형과 산화 스트레스(oxidative stress)를 들 수 있다.

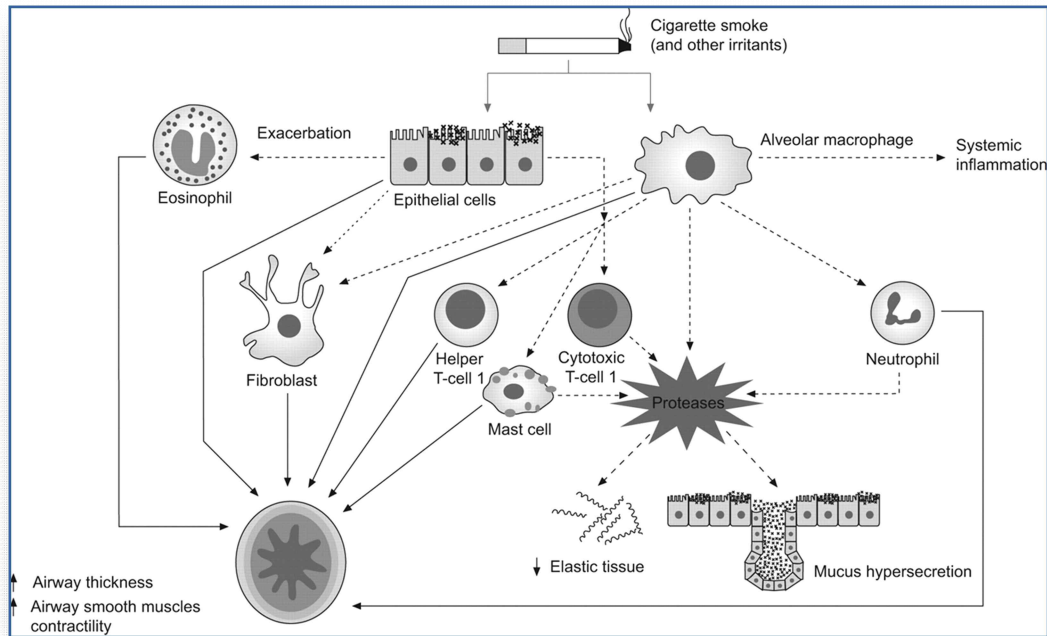
이러한 과정들은 그 자체가 염증의 결과일 수도 있고 환경적(담배 연기에서 발생하는 산화물질 등)이거나 유전적(α -1 antitrypsin deficiency 등)인 요인들에 의해 발생할 수도 있다. COPD의 이러한 병인에 다양한 세포들과 매개물질들이 관련된 것으로 알려져 있다.



COPD Exacerbation

1. 만성 염증(Chronic inflammation)

COPD 환자의 기도에서의 다양한 염증세포의 침윤은 질병의 중증도에 따라 증가하는데, 이는 염증이 COPD의 발병기전에 중요한 역할을 하기 때문이다. COPD의 주요한 원인은 흡연이지만 유전적, 후생적(epigenetic)인 요인도 관여된다. 특히 염증반응은 선천면역, 적응면역, 기도 개형에 의해 증폭된다.



Inflammation in COPD(출처: European Respiratory Review)

1) 선천면역(Innate immunity)

선천면역은 흡연 등 유해한 흡입 물질이 기도로 들어왔을 때 먼저 반응한다. 이러한 선천면역 반응은 특이적인 항원이 아닌 각 미생물의 식별 물질에 해당하는 PAMPs(pathogen-associated molecular patterns)를 toll-like receptor(TLR) 등의 PRRs(pattern recognition receptor)로써 인지하여 즉각적이고 비특이적인 반응을 하게 된다.

흡연에 함유되어 있는 생체 이물질 및 자유기(free radical)들은 폐의 상피세포를 손상시키고 이로 인해 선천면역이 인지할 수 있는 리간드(ligand)가 생긴다. 이를 TLR4나 TLR2가 인지하여 NF- κ B(nuclear factor κ B)가 활성화되면 상피세포는 많은 염증 매개 물질을 생성해서 분비하게 된다.

이들 염증 매개 물질들은 폐포 대식세포(macrophage)와 호중구(neutrophil)를 활성화시키고 이들에서 단백분해효소가 유리되면서 반응산소종(reactive oxygen species)과 함께 폐손상을 일으킨다. 또한 폐손상으로 괴사(necrosis)되거나 자멸사(apoptosis)한 상피세포나 혈관 내피세포, 그리고 세포 밖 기질(extracellular matrix)의 손상으로 많은 자가항원이 유리되는데 적응 면역계는 이들을 외부 항원으로 인지하고 면역반응을 일으키게 된다.

2) 적응면역(Adaptive immunity)

(1) CD8+ T 세포

CD8+ T 세포는 COPD 환자의 중심 기도, 소기도, 폐실질에 널리 분포하며 그 숫자가 많을수록 기류 폐쇄와 폐기종의 중증도가 심해지는 것이 알려져 있으며 조직 손상에 관여하는 중요한 세포로 알려져 있다. MCH class I 물질을 발현하는 모든 세포들은 CD8+ T 세포의 공격대상이 될 수 있으며 공격을 받은 세포는 자멸사하거나 perforin, granulysin, granzyme A, B와 같은 T 세포의 단백분해효소에 의해 괴사된다.

COPD 환자에서 증가되는 단백분해효소는 세포 밖 기질을 분해하여 세포자멸사에 관여한다. 이러한 세포자멸사는 폐실질 파괴를 유도하고, COPD 환자에서는 이들 자멸 세포를 청소하는 폐포 대식세포의 대식 기능이 감소하여 남아있는 세포의 잔재들이 다시 자가항원으로 작용하여 염증을 악화시킬 수 있게 된다.

(2) 대식세포(Macrophage)

대식세포는 COPD 환자의 기도, 폐실질과 기관지폐포 세척액에서 정상인보다 5~10배나 증가해 있으며 대식세포의 숫자는 질환의 중증도와 상관성이 있다. 흡연으로 활성화된 대식세포는 $\text{TNF-}\alpha$, IL-8, CXC 화학주성물질 등 염증 매개 물질과 산소기를 생성하고, 동시에 MMP-2, MMP-9, MMP-12, neutrophil elastase 등의 단백분해효소를 분비하여 폐조직을 손상시킨다.

(3) 호중구(Neutrophil)

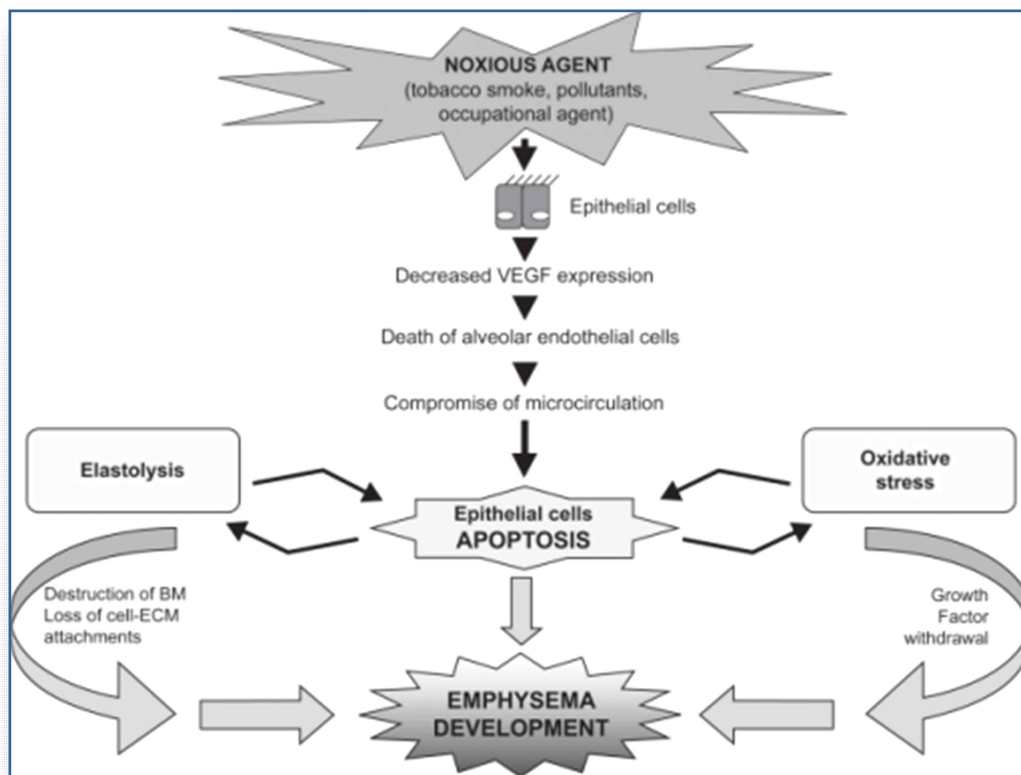
호중구는 COPD 환자에서 증가해 있다. 호중구는 elastase, cathepsin G, proteinase 3, MMP-8, MMP-9와 같은 단백분해효소를 분비할 수 있어서 폐조직 파괴에 기여할 수 있다.

흡연은 혈중 호중구의 수를 증가시키며 COPD 환자의 기도에서는 LTB4 (leukotriene B4), IL-8 등 호중구 화학주성물질의 증가가 관찰된다. 또한 혈중 호중구의 수와 FEV1의 감소 사이에는 관련성이 있으며, 기관지 조직과 유도 객담의 호중구 수와 기류 제한 및 폐기능 감소 속도 사이에도 관련성이 알려져 있다.

3) 기도 개형(Airway remodeling)

흡연 등에 의해 반복적으로 손상받은 폐조직에서 보이는 만성적인 면역 염증반응은 조직의 복구(repair)와 기도 개형(remodeling)으로 이어져 결국 COPD의 병리적 형질로 전환된다. 이로써 큰 기관지는 만성기관지염의 병리 소견을 나타내며 소기도는 기도 벽의 비후와 점액을 포함한 염증성 삼출물로 인한 기도 폐쇄와 호흡세기관지의 폐포는 폐기종의 파괴 소견을 보인다.

2. 단백분해효소(Protease)와 항단백분해효소(antiprotease)와의 불균형



Emphysema Development

COPD 환자에서 증가되어 있는 단백분해효소는 여러 염증세포나 기도 상피세포에서 유래한다. 단백분해효소는 폐실질 결합조직의 주요 성분인 elastine을 파괴하여 폐기종을 초래한다. 그러나 기도의 변형을 설명하기는 부족한 부분이 있다. 이러한 단백분해효소와 결합조직 파괴 작용을 방어하는 항단백분해효소 사이의 불균형은 COPD를 초래할 수 있다.

단백분해효소($\alpha 1$ -antitrypsin)와 항단백분해효소($\alpha 1$ -antitrypsin)의 불균형은 결합조직, 특히 elastin을 손상시킨다는 가설로 과거부터 폐기종 발생기전으로 잘 알려져 있다. Elastin은 폐조직에서 탄성을 유지하는 물질로서 elastin이 분해되면 폐조직의 탄성이 감소되어 elastic recoil pressure가 감소한다.

Elastin이 분해되면 elastin과 결합되어 있는 desmosine이 분리되는데, COPD이 있는 흡연자의 소변에서 desmosine이 증가하여 있고, 이 수치와 FEV1 감소 정도가 비례한다는 보고되고 있다. 실제 COPD에서 중요한 역할을 하는 대식세포와 호중구는 elastin을 분해하는 elastase를 다량으로 분비한다. Elastin의 분해와 함께 항 단백질분해효소의 비활성화도 이 가설에서 중요한 위치를 차지한다.

3. 산화물질(oxidant)과 항산화물질(antioxidant)과의 불균형

세포는 산화물질의 독성과 세포 내외의 항산화물질의 보호 작용이 균형을 이루면서 정상적인 기능을 유지하는데, 이 균형에 손상이 오면 산화스트레스(oxidative stress)라고 하며 흡연 중 산화물질이 높은 농도로 함유되어 있다.

흡연으로 인한 산화스트레스는 폐 속에서 증폭되는데, 폐포 대식세포는 자발적으로 O_2^- , H_2O_2 와 같은 산화물질을 유리하는 것으로 나타났다. Elastin 등 세포 밖 조직성분도 흡연과 산화스트레스로 손상을 받으며 이들의 합성과 복구에도 장애가 발생하는 것이 알려져 있어 산화스트레스가 COPD 발병에 관여함을 알 수 있다.

4. 세포자멸사(Apoptosis)와 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)

과거 단백질분해효소와 항단백분해효소의 불균형 등으로 폐포벽이 파괴된다는 개념에서 세포자멸사에 의해 폐포 세포가 소실된다는 개념이 중요시되고 있다. 세포자멸사가 흡연에 대한 반응이며 VEGF 수용체를 차단함으로써 매개되어 폐기종이 발생한다는 가설이다. 이는 폐기종 환자는 유발 가래에서 VEGF 수준이 감소하여있으며 이는 기류 제한과 폐포 파괴의 정도와 비례한다고 알려져 있다.

참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE(UPDATED 2016)

COPD 진료지침 2018 개정-대한결핵 및 호흡기학회

천식 진료지침 2015

Korean J Fam Pract. 2012;2:296-303

Korean J Fam Pract. 2012;2:304-310

J Korean Med Assoc 2014 February; 57(2): 155-158

The Korean Journal of Medicine: Vol. 77, No. 4, 2009

대한치과마취과학회지 : 2002; 2: 7 ~ 14

기타 인터넷 자료